

**Aus dem Institut für Anaesthesiologie
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz**

**Das Verhalten des zirkulierenden Blutvolumens
nach intravenöser Gabe einer 40%igen Sorbitlösung
bei 10 gesunden Versuchspersonen**

Inauguraldissertation

**zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt**

von

**Barbara Hauf
aus Dessau
Mainz 1975**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Aus dem Institut für Anaesthesiologie
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz**

**Das Verhalten des zirkulierenden Blutvolumens
nach intravenöser Gabe einer 40%igen Sorbitlösung
bei 10 gesunden Versuchspersonen**

Inauguraldissertation

**zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt**

von

**Barbara Hauf
aus Dessau
Mainz 1975**

Fachbereichsdekan: Prof. Dr. rer. nat. Rudolf Wolf

Referent: Prof. Dr. med. Miklos Halmagyi

Korreferent: Prof. Dr. med. Hermann Kreuscher



Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	4
II. Fragestellung	6
III. Eigene Untersuchungen	17
A. Versuchspersonen	17
B. Untersuchte Testlösung	18
C. Versuchsablauf	20
D. Untersuchungsmethoden	23
1. Bestimmung des Blutvolumens	23
2. Bestimmung des Haematokritwertes	23
3. Bestimmung der Haemoglobinkonzentration ...	23
4. Bestimmung der Erythrozytenzahl	24
5. Bestimmung der Kaliumkonzentration im Serum und im Vollblut	24
6. Berechnung des Plasmavolumens und des Erythrozytenvolumens	24
7. Berechnung des mittleren Einzel- erythrozytenvolumens (MCV)	24
8. Berechnung der mittleren corpusculären Haemoglobinkonzentration (MCHC)	25
9. Berechnung der Kaliumkonzentration in den Erythrozyten	25
10. Statistische Prüfmethode	26
E. Ergebnisse	30
1. Blutvolumen	32
2. Erythrozytenvolumen	32

3. Plasmavolumen	35
4. Haematokritwert	35
5. Haemoglobinkonzentration	38
6. Erythrozytenzahl	38
7. Mittleres Einzelerythrozytenvolumen	41
8. Mittlere corpusculäre Haemoglobin- konzentration	42
9. Kaliumkonzentration im Serum	43
10. Kaliumkonzentration in den Erythrozyten	44
IV. Diskussion	45
V. Schlußfolgerungen	55
VI. Zusammenfassung	56
VII. Literaturverzeichnis	59
Lebenslauf	68

I. Einleitung

Seit der Inaugurierung der Osmotherapie durch Max Bürger und Erich Hagemann hat die therapeutische Anwendung hypertoner Lösungen in zunehmendem Maße Eingang in die klinische Medizin gefunden. In mannigfachen Variationen kamen die verschiedensten kristalloiden und kolloidalen Lösungen in hypertonen Konzentrationen zur Anwendung. Keine der klinisch-medizinischen Sparten hat auf diese wichtige Behandlungsmaßnahme verzichtet. So findet man in der Literatur Publikationen aus der Augenheilkunde, Chirurgie, Dermatologie, Gynäkologie, inneren Medizin, Kinderheilkunde, Neurochirurgie, Neurologie, Otologie, Sportmedizin und Urologie, die alle mehr oder weniger über gute therapeutische Erfolge berichten (4, 11, 16, 20, 22, 28, 34, 44, 58, 70).

Es wurden hauptsächlich hypertone Lösungen von Natriumchlorid, Calcium-Glucose, Laevulose, Galactose, Harnstoff, Mannit, Sorbit, Humanalbumin, Gummiarabicum, Kollidon oder Dextran in der Klinik verwendet (5, 18, 19, 25, 35, 40, 44, 47, 51, 64). Es ist verständlich, daß bei einer derart großen Zahl von Lösungen mehrere im Laufe der Zeit wegen toxischer Nebenwirkungen oder unzulänglicher

therapeutischer Wirksamkeit aufgegeben wurden. Aus dem Lösungsarsenal werden heute Sorbit, Mannit und harnstoffhaltige Lösungen sowie Kombinationspräparate z.B. Sorbit und Dextrane bevorzugt (13, 41, 42, 51, 52).

Das junge klinische Fach Anaesthesie hat die Bedeutung der Osmo-Onkotherapie ebenfalls erkannt. Insbesondere wurden hierdurch auf dem Gebiet der Wiederbelebung und der Behandlung hirntraumatisierter Patienten aber auch bei der Prophylaxe der ischämischen Tubulusnekrose Erfolge erzielt. Besonderes Interesse galt der Osmotherapie bei der Erzeugung temporärer Volumenverminderungen des Gehirns während operativer Eingriffe (24, 33).

Natürlich ergaben sich bei der breiten klinischen Anwendung, insbesondere bei der Notwendigkeit der wiederholten Gabe hypertoner Lösungen, Komplikationen, die auf die kreislaufwirksamen Nebenwirkungen einerseits und auf die Verluste bei gesteigerter Diurese andererseits zurückgeführt wurden (9, 17, 32, 6, 46, 48).

Es liegt in der Natur der medizinischen Notfallversorgung, daß in dem Rahmen therapeutischer

Maßnahmen im Interesse der Lebensrettung und -erhaltung Handlungen vorgenommen werden, die insbesondere beim Vorhandensein anderweitiger Grundkrankheiten schwerwiegende iatrogene Folgen haben können. Aus diesen Tatsachen heraus ist ein eindeutiges Gebot abzuleiten, und zwar, daß ein therapeutisches Mittel im Rahmen der Notfallmedizin nur dann zur Anwendung kommen darf, wenn seine Wirkungen und Nebenwirkungen hinreichend bekannt sind.

II. Fragestellung

Es ergibt sich aus dem Studium der Literatur, daß neben den relativ hohen Verlusten an Wasser und Elektrolyten den möglichen Schwankungen des zirkulierenden intravasalen Volumens bei der Anwendung hypertonischer Lösungen eine große Bedeutung beigemessen werden muß (3, 10, 26, 33, 37, 45, 49, 57, 68, 70).

Trotz der Fülle von diesbezüglichen Untersuchungen herrscht über das Ausmaß der intravasalen Volumenschwankungen durch die Osmotherapie Unklarheit, da einheitliche Resultate nur spärlich vorhanden sind (9, 17, 32, 58).

- 7 -

Eine Gruppe von Autoren berichtet darüber, daß nach Anwendung hypertoner Lösungen kaum eine Zunahme des zirkulierenden Blutvolumens zu registrieren ist, eher werden insbesondere in der späteren Phase oder bei wiederholter Anwendung ohne ausreichende Ersatztherapie Verminderungen des zirkulierenden Blutvolumens registriert.

Die andere Gruppe der Autoren gibt eine eindeutige Zunahme des zirkulierenden Volumens an, wobei Angaben vorhanden sind, die über eine Volumenzunahme von einem Liter nach einmaliger Anwendung von 250 ml 40 %iger Sorbitlösung berichten. Nach Anwendung von 1 000 ml 10 %iger niedermolekularer Dextranlösung war sogar eine Volumenzunahme von 2,1 l gemessen worden.

Diese weit voneinander differierenden Untersuchungsergebnisse können nicht durch das unterschiedliche Untersuchungsgut und die Verschiedenheit der angewandten Meßmethoden allein erklärt werden. Um die vorliegende Problematik klar darstellen zu können, werden nachfolgend als Repräsentanten der zwei unterschiedlichen Meinungen die Befunde von Halmagyi und Ahnefeld (30) und die von Schmidt (57) in extenso dargelegt.

Malmagyi und Ahnefeld haben an insgesamt 27 Versuchspersonen die intravasale Volumenwirkung normotoner und hypertoner Lösungen untersucht. 7 Patienten erhielten 250 ml einer normotonen Sorbitlösung, 10 Patienten 250 ml einer 40 %igen Sorbitlösung und 10 Patienten 250 ml einer 10 %igen niedermolekularen Dextranlösung mit 20 %igem Sorbitzusatz.

Alle untersuchten Personen wurden einer 6-stündigen Flüssigkeits- und Nahrungskarenz unterzogen und erhielten nach Bestimmung der Ausgangswerte die Testlösungen innerhalb von 20 Minuten. Kontrollmessungen wurden 5, 30, 90 und 240 Minuten nach Ende der Infusion vorgenommen. Die Autoren haben das zirkulierende Blutvolumen mit dem von Williams und Fine entwickelten Volemetron nach wiederholter Injektion von mit J^{131} markierten Humanserumalbumin bestimmt. Die Mischungszeit für J^{131} betrug 10 Minuten. Der Haematokritwert wurde mit der Ecco Mikro-Zentrifuge ermittelt und die Urinausscheidung nach spontaner Miktion stündlich gemessen.

Die Autoren berichteten über eine Zunahme des Blutvolumens, die jedoch nur nach Gabe der nor-

motonen Sorbitlösung vorhanden war, nach Gabe der hypertonen Lösungen wurde keine Zunahme, eher eine Abnahme des zirkulierenden Blutvolumens gefunden. In der Gruppe der mit 40 %iger Sorbitlösung infundierten Untersuchungspersonen trat eine Abnahme des Haematokritwertes zum Zeitpunkt der Messung unmittelbar nach Infusionsende auf. Die Ursache dieser Befunde wurde in der starken Diurese gesehen, die nach Anwendung der hochprozentigen Lösungen insbesondere am Ende der Infusion zu registrieren war. Die Diurese in der Sorbitgruppe stieg auf fast das Dreifache und in der Gruppe mit 10 %iger niedermolekularer Dextranlösung auf das Zweifache des infundierten Volumens, während in der Kontrollgruppe lediglich eine leichte Diuresewirkung zu registrieren war.

Schmidt infundierte je 5 craniotomierten Patienten mit komplikationslosem Heilverlauf in der frühen postoperativen Phase 250 ml einer 40 %igen Sorbitlösung in 15 Minuten, bzw. 1 000 ml einer 10 %igen niedermolekularen Dextranlösung in 30 Minuten. Die Messungen des zirkulierenden Blutvolumens, des Haematokritwertes und der Parameter der Haemodynamik wurden in der Dextrangruppe vor der Infusion und 30, 60, 90, 120, 180, 240 und

480 Minuten nach Ende der Infusion vorgenommen.

In der Sorbitgruppe wurden die Messungen der gleichen Parameter vor der Infusion und 15, 50, 80, 120 und 180 Minuten nach Ende der Infusion vorgenommen.

Die Haematokritbestimmung erfolgte nach der Methode von Allen. Das zirkulierende Blutvolumen wurde mit Hilfe des von Williams und Fine entwickelten Volemetrons unter Anwendung von mit Cr^{51} markierten Erythrozyten kontrolliert. Die Versuchsanordnung gestaltete sich nach der Methode von Kuni et al (40). Demnach wurden die mit Cr^{51} markierten Erythrozyten nur einmal, und zwar bei Beginn der Untersuchungen, d.h. vor der Injektion der Testlösungen injiziert. Zu den anderen Zeitpunkten der Messung erfolgte lediglich die Abnahme von Blutproben zur Kontrolle der noch vorhandenen Radioaktivität.

Es wurde 30 Minuten nach Ende der Infusion bei der Rheo-Macrodex-Gruppe eine Zunahme des zirkulierenden Blutvolumens von 2,1 l gefunden. Sechs Stunden nach Ende der Infusion lag die mittlere Volumenzunahme immer noch 1,5 l über dem Ausgangswert. Der Haematokritwert lag bei der ersten Messung nach Ende der Infusion unter dem Ausgangswert von 37,6 % bei 27,7 % und sechs Stunden nach der Infusion bei 33,3 %.

In der Sorbitgruppe ergab die Messung 15 Minuten nach Ende der Infusion eine Volumenzunahme von 1 l und 180 Minuten nach Ende der Infusion eine Volumenzunahme von 300 ml. Zu diesen Zeitpunkten wurden Haematokritwerte von 33,8 bzw. 36,9 % gemessen, wobei der Ausgangswert bei 36,5 % lag.

Analysiert man die Methoden in den zwei hier beschriebenen Arbeiten, die zu weit voneinander abweichenden Resultaten führten, so stellt man fest, daß systematische Fehler am ehesten dadurch denkbar sind, daß bei den Untersuchungen von Halmagyi und Ahnefeld die eventuellen Änderungen des Haematokritwertes während der 10-minütigen Mischungszeit bei der Blutvolumenmessung nicht unter Kontrolle gebracht wurden, d.h. daß die Haematokritwerte in der Probe vor der Injektion der Testdosis (premix) und in der Probe nach der 10-minütigen Mischungszeit (postmix) nicht getrennt bestimmt wurden. Aus diesen Gründen ist es nicht auszuschließen, daß die Premixprobe einen anderen Haematokritwert hatte als die Postmixprobe. Die Annahme, daß sich hierdurch Fehlmessungen eingeschlichen haben, ist berechtigt, da es einerseits bekannt ist, daß nach Osmotherapie kurzfristige Schwankungen des Haematokritwertes auftreten können, andererseits Änderungen des Haemato-

kritwertes in der Postmixprobe gegenüber dem Premix - abgeleitet aus der Eigenart des Meßvorganges in dem Meßgerät Volemetron - Fehlmessungen verursachen (70, 77).

Bei den Untersuchungen von Schmidt ist es offensichtlich, daß die Anwendung des Verfahrens nach Kuni damit verbunden war, daß in der Postmixprobe der Haematokritwert ein anderer war als in der Premixprobe. Aus den Untersuchungen von Ulmer und Boenig (70) geht eindeutig hervor, daß bei Markierung lediglich eines Bestandteiles des Gesamtblutvolumens, d.h. entweder des Plasmarumes oder des Erythrozytenraumes, die Meßergebnisse haematokritabhängig sind. Dies ist dann der Fall, wenn die Aktivität der Blutproben ohne Trennung der Blutbestandteile im Gesamtblut gemessen werden. In diesem Falle gilt z.B. die Gleichung:

$$\frac{S_{\text{Blut}}}{S_{\text{Plasma}}} = \frac{S}{S_{\text{Plasma}}} \cdot (1 - \text{HKT})$$

wobei HKT der Haematokritwert ist und S die gemessene Impulsrate der Blutprobe. Das gemessene Blutvolumen kann entsprechend der Gleichung:

$$BV = \frac{(D_T - D_R) \cdot 50}{S_{\text{post}} - S_{\text{pre}} \cdot \frac{(1 - HKT_{\text{post}})}{(1 - HKT_{\text{pre}})}} \cdot 8 \text{ ml}$$

korrigiert werden,

wobei:

- D_T = Radioaktivität der injizierten Dosis,
- D_R = Radioaktivität, die nach der Injektion der Dosis in der Spritze verbleibt,
- S_{pre} = Radioaktivität in der Premixprobe,
- S_{post} = Radioaktivität in der Postmixprobe,
- HKT_{pre} = Haematokritwert in der Premixprobe und
- HKT_{post} = Haematokritwert in der Postmixprobe.

Mit dieser Formel hat Ulmer berechnet, daß bei einem angenommenen Blutvolumen von 5 000 ml Abweichungen des Haematokritwertes im Postmix gegenüber dem Premix einen Fehler in der Blutvolumenmessung von etwa 100 ml/1 % Haematokritabweichung verursachen.

Dies bedeutet, daß im Falle der Markierung des Plasmaraumes bei niedrigeren Haematokritwerten in der Postmixprobe gegenüber der Premixprobe zu kleine Blutvolumina und bei der Markierung des Erythrozytenraumes zu hohe Blutvolumina gemessen werden.

Aus diesen Gründen besteht zuerst einmal die Möglichkeit, daß die gefundenen Blutvolumenwerte in der Arbeit von Halmagyi und Ahnefeld zu niedrig und in der Arbeit von Schmidt zu hoch angegeben worden sind.

Man würde mit der Annahme, daß die Gabe von hypertonen Lösungen zwangsläufig zu einer starken Zunahme des intravasalen Volumens führen muß, die komplizierten Vorgänge, die mit der Infusion von derartigen Lösungen verbunden sind, auf unerlaubte Weise vereinfachen und hierdurch zu falschen Konsequenzen kommen. Es gilt als erwiesen, daß die intravasale Volumenwirkung bei Gabe von hypertonen Lösungen nicht nur vom Hydratationszustand des Organismus, sondern auch von der infundierten Menge der Substanz, von der Infusionsrate und von der Eliminationsrate aus der Blutbahn abhängig ist.

Darüber hinaus findet eine Flüssigkeitsverschiebung aufgrund des auftretenden osmotischen Gradienten zwischen Erythrozyten- und Plasmaraum statt, die nicht zu einer Zunahme des Gesamtblutvolumens führt. Dieser Vorgang ist mit einer Steigerung der Serumkaliumkonzentration verbunden (5, 12, 46, 49). Will

man die ermittelten Befunde bei Messung des zirkulierenden Blutvolumens richtig deuten, so müssen die hier angegebenen Faktoren alle Berücksichtigung finden.

In Anbetracht der klinischen Bedeutung der zu erwartenden Schwankungen des intravasalen Volumens bei Gabe von hypertonen Lösungen ist es wichtig zu entscheiden, welche der in der Literatur angegebenen Resultate bei der Dosierung der Osmotherapeutika Berücksichtigung finden müssen.

Insbesondere die von Schmidt angegebene starke Zunahme des zirkulierenden Blutvolumens ist mit der Gefahr einer akuten iatrogenen Störung verbunden. Es ist bekannt, daß Alterspatienten oder Patienten mit myokardialer Schädigung bei akuter "Übertransfusion" von wesentlich kleinerem Ausmaß als die Volumenzunahme von einem Liter nach Gabe von 40 %iger Sorbitlösung mit einem Herzversagen, begleitet von einem akuten Lungenödem reagieren.

Aus diesen Gründen erschien es uns zwingend, die vorliegenden Befunde in der Literatur einer Revision zu unterziehen, d.h. zu klären, in welchem Ausmaß Korrekturen dieser Befunde unter Berück-

sichtigung des Verhaltens des Haematokritwertes in der Postmixprobe gegenüber der Premixprobe nach Infusion von Osmotherapeutica bei Messung des zirkulierenden Blutvolumens im Vollblut mit Hilfe des von Williams und Fine entwickelten Volumetrans unter Anwendung der Markierung von Erythrozyten mit Cr^{51} vorgenommen werden müssen.

III. Eigene Untersuchungen

A. Versuchspersonen

Die Untersuchungen wurden an 10 freiwilligen, gesunden männlichen Versuchspersonen durchgeführt. Alter, Größe und Gewicht der einzelnen Versuchspersonen sind in der Tabelle 1 angegeben. Keiner dieser Probanden war Blutspender.

V P	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)
1	28	183	81
2	21	180	73
3	30	183	80
4	23	182	82
5	25	178	70
6	25	180	75
7	26	181	75
8	23	177	66
9	30	179	75
10	20	175	64

Tabelle 1: Alter, Größe und Gewicht der Versuchspersonen (VP).

B. Untersuchte Testlösung

Bei der Untersuchung wurde eine 40 %ige Sorbitlösung¹⁾ als Testlösung infundiert. Die Zusammensetzung der Lösung war:

Sorbit	400 g/Liter
Na ⁺	60 mVal/Liter
Cl ⁻	45 mVal/Liter
Acetat	15 mVal/Liter

in Aqua pro injectione.

Sorbit ist ein sechswertiger Zuckeralkohol mit einem Molekulargewicht von 182,17 g.

Verteilung:

Die Substanz verteilt sich in wenigen Minuten im extrazellulären Raum, in der Leber und in der Niere. Der Verteilungsraum ist größer als der des Inulins (8, 21, 23, 60).

Stoffwechsel:

Der sechswertige Zuckeralkohol wird im Organismus schnell metabolisiert, und zwar zunächst in Fruc-

1) Tutofusin S⁴⁰ (Firma Pfrimmer & Co, Erlangen)

- 19 -

tose umgesetzt und sekundär auch in Glucose. Die Fructosämie, die während der intravenösen Applikation von Sorbit auftritt, klingt nach Absetzen der Infusion rasch ab. Eine Glucosämie wird bei lebergesunden Personen erst im Anschluß an die Fructosämie beobachtet (1, 7, 8, 15, 23, 60, 62, 63, 67, 69, 74, 75, 76).

Ausscheidung:

Sorbit wird durch die Glomerula ausgeschieden und in den Tubuli nicht mehr rückresorbiert (7, 8, 10, 60, 61, 63).

Blutspiegel:

Die intravenöse Gabe von Sorbit führt zu einer dosisabhängigen hohen Konzentration. Die Substanz wird jedoch aus dem Blut schnell eliminiert und ist etwa 40 Minuten nach Ende der Infusion im Blut kaum mehr nachweisbar.

C. Versuchsablauf

Die Untersuchungen wurden nach einer sechsstündigen Flüssigkeits- und Nahrungskarenz und einer halbstündigen Ruhelage vorgenommen. Zuerst erfolgte die Blutentnahme für die Ermittlung der Ausgangswerte (Zeitpunkt der Messung 1). Danach wurde eine 40 %ige Sorbitlösung innerhalb von 20 Minuten infundiert. Um die Änderungen durch die Infusion der hypertonen Lösung zu erfassen, wurden weitere Blutentnahmen in 5-minütigen Abständen über 35 Minuten vorgenommen (Zeitpunkt der Messung 2 - 8). Alle Blutentnahmen erfolgten aus dem Venenblut.

Für die Bestimmung des zirkulierenden Blutvolumens wurden Cr^{51} markierte Erythrozyten verwendet. Das Ausgangsblutvolumen (BV_1) bestimmten wir bei Einhaltung einer 10-minütigen Mischungszeit. Die Bestimmung des zirkulierenden Blutvolumens nach Ende der Infusion wurde durch eine spezielle Versuchsanordnung wie folgt durchgeführt: Zuerst wurde nach der Methode von Kuni et al (40), d.h. auf gleiche Art und Weise wie Schmitt es angegeben hat, das zirkulierende Blutvolumen gemessen (BV_2). Anschließend wurde sofort eine erneute Dosis der mit

Cr^{51} markierten Erythrozyten verabreicht und nach einer Mischungszeit von 10 Minuten das Postmixblut für die zweite Messung entnommen (BV_3). Als Premixprobe für die zweite Messung diente die zweite Postmixprobe nach Gabe der ersten radioaktiven Dosis. Der Versuchsablauf ist im Einzelnen in Abb. 1 dargestellt.

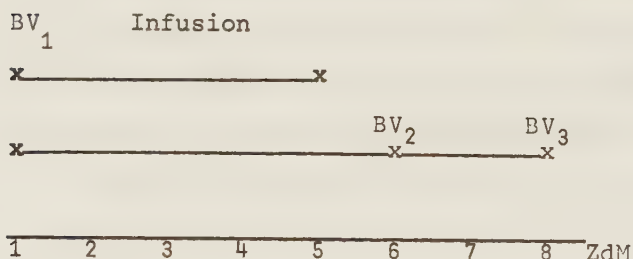


Abb. 1: Versuchsanordnung

- BV_1 : Messung des Ausgangsblutvolumens
- BV_2 : Messung des Blutvolumens am Ende der Infusion nach Kuni et al
- BV_3 : Messung des Blutvolumens nach erneuter Injektion von Radioaktivität
- ZdM: Zeitpunkt der Messung

Die arabischen Zahlen geben die einzelnen Zeitpunkte der Messung an.

Durch die Blutentnahme entstand ein Blutverlust von 88 ml bis zu Ende der zweiten Bestimmung des zirkulierenden Blutvolumens.

Neben dem zirkulierenden Blutvolumen wurden der Haematokritwert, die Haemoglobinkonzentration, die Erythrozytenzahl und die Konzentration von Kalium im Serum und Vollblut bestimmt. Aus diesen ursprünglichen Variablen errechneten wir dann die Konzentration von Kalium in den Erythrozyten, das mittlere Einzelerythrozytenvolumen, die mittlere corpusculäre Haemoglobinkonzentration, das Plasmavolumen und das Erythrozytenvolumen.

D. Untersuchungsmethoden

1. Blutvolumenbestimmung

Das zirkulierende Blutvolumen wurde mit Cr^{51} markierten Eigenerythrozyten bestimmt. Zur Markierung der Eigenerythrozyten entnahmen wir vor der Infusion genau 2 x 2 ml Blut. Die Markierung mit Cr^{51} erfolgte mit Hilfe der "Signette" (Firma Medipha, Geislingen/Steige), die Bestimmung des Blutvolumens mit Hilfe des von Williams und Fine entwickelten halbautomatischen Meßgerätes "Volemetron" (Ames Atomium, Amsterdam).

2. Haematokritbestimmung

Der Haematokritwert wurde mit der Ecco Quick Mikro-Zentrifuge 8 800 nach einer Zentrifugierung von 3 Minuten bei 3 000 U/min abgelesen.

3. Haemoglobinkonzentration

Die Haemoglobinkonzentration bestimmten wir mit der Cyan-Meth-Hb-Methode im Photometer Eppendorf mit dem Filter 546.

4. Erythrozytenzahl

Die Erythrozytenzahl wurde mit dem Partikelzählgerät Celloskop 101 (Firma Lars Lundberg, Stockholm) nach dem Coulter Counter Prinzip ausgezählt.

5. Kaliumkonzentration im Serum und im Vollblut

Die Kaliumkonzentration sowohl im Serum als auch im Vollblut wurde mit Hilfe des Flammen-Photometers Eppendorf gemessen.

6. Plasmavolumen und Erythrozytenvolumen

Diese abgeleiteten Variablen wurden mit Hilfe des gemessenen Blutvolumens und des dazugehörigen Haematokritwertes berechnet.

7. Mittleres Einzelerythrozytenvolumen (CV)

Dieser Wert wurde nach der Formel

$$\text{MCV} = \frac{(\text{HKT \%}) \cdot 10}{\text{Eryzahl in Millionen}}$$

berechnet.

8. Mittlere corpusculäre Haemoglobinkonzentration

(MCHC)

Sie wurde nach der Formel

$$\text{MCHC} = \frac{\text{Hb Konzentration (g\%)} \cdot 100}{\text{HKT (\%)}}$$

berechnet.

9. Kaliumkonzentration in den Erythrozyten

Bei der Ermittlung dieser Werte wurde nach folgender Formel

$$\text{K}^+\text{Ery} = \frac{100 \cdot \left[(\text{K}_\text{B}^+) - (\text{K}_\text{S}^+) \right]}{\text{HKT (\%)}} + (\text{K}_\text{S}^+)$$

verfahren, wobei

(K_Ery^+) = Kaliumkonzentration der
Erythrozyten in mVal/Liter

(K_B^+) = Kaliumkonzentration im Blut
in mVal/Liter

(K_S^+) = Kaliumkonzentration im Serum

HKT% = Haematokritwert

bedeuten.

10. Statistische Prüfmethoden

Wie aus der Versuchsanordnung hervorgeht, wurden bei den Probanden die Parameter Hb-Konzentration, HKT-Wert, Eryzahl, Kaliumkonzentration im Serum, Kaliumkonzentration in den Erythrozyten, mittleres Erythrozytenvolumen und mittlere corpusculäre Haemoglobinkonzentration zu 8 verschiedenen Zeitpunkten ermittelt. Das zirkulierende Blutvolumen wurde dagegen zu zwei verschiedenen Zeitpunkten gemessen, wobei zum zweiten Zeitpunkt zwei unterschiedliche Meßverfahren zur Anwendung kamen, sodaß am Ende der Versuche 3 Meßwerte zur Verfügung standen. Dementsprechend wurden auch 3 Werte für das Erythrozytenvolumen und das Plasmavolumen errechnet.

Bei dem Zeitpunkt der Messung 1 erfolgte die Infusion der Testlösung. Die Infusion dauerte über 20 Minuten vom Zeitpunkt der Messung 1 bis 5.

Es soll das Verhalten der einzelnen Meßwerte während der Infusion im Vergleich zum Ausgangswert überprüft werden. Ferner soll festgestellt werden, ob die Differenzen vom jeweiligen Ausgangswert und den dazugehörigen Meßwerten zu den einzelnen Zeitpunkten der Messung im Verhältnis zur Streuung groß genug sind, um statistisch gesichert zu sein. Hierfür wurde der t-Test im paarweisen Vergleich angewandt.

Bei der Prüfung auf Signifikanz sind in der Berechnung folgende Werte zu berücksichtigen:

a) Mittelwert

Der Mittelwert ist das arithmetische Mittel der Einzelwerte x_i . Im folgenden ist der Mittelwert eines Kollektivs von einzelnen Beobachtungsdaten mit $\bar{x}$ bezeichnet. Besteht das Kollektiv aus n Werten (Anzahl der Versuchspersonen) x_i , so berechnet sich $\bar{x}$ als

$$(1) \quad \bar{x} = \frac{\sum x_i}{n}$$

Wird das Symbol $\bar{d}$ statt $\bar{x}$ verwendet, dann stammt der Mittelwert aus der Verteilung von Differenzen.

b) Standardabweichung

Die Standardabweichung oder Streuung ist ein Maß dafür, wie sich die Einzelwerte um ihren Mittelwert verteilen, d.h. ob sie mehr oder weniger stark von ihm abweichen. Die Standardabweichung wird mit S bezeichnet. Für ein gegebenes Kollektiv von n Werten berechnet sich S als

$$(2) \quad S = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

S^2 bezeichnet man als Varianz.

c) Standardabweichung des Mittelwertes $\bar{d}$:

$$(3) \quad s_{\bar{d}} = \frac{s_d}{\sqrt{n}}$$

d) t-Wert:

$$(4) \quad t = \frac{\bar{d}}{s_{\bar{d}}}$$

Zum Nachweis eines Unterschieds zweier zu zwei verschiedenen Zeitpunkten gemessenen Größen einer Gruppe wird wie folgt verfahren:

Man bestimmt die Differenzen der Größen zwischen zwei Zeitpunkten und errechnet ihren Mittelwert und ihre Standardabweichung nach Formel 1 und 2. Der wahre Mittelwert der Grundgesamtheit liegt dann in 99 bzw. 95 von 100 Fällen in folgenden Bereichen:

$$(5) \quad \bar{d} \pm t_{0,01} \cdot s_{\bar{d}} \quad \text{bzw.} \quad (6) \quad \bar{d} \pm t_{0,05} \cdot s_{\bar{d}}$$

In den Gleichungen 5 und 6 bedeuten $t_{0,01}$ und $t_{0,05}$ Konstanten, die in Abhängigkeit von $(n-2)$ Freiheitsgraden einer t-Tabelle entnommen werden.

Die Sicherheit der Reihenunterschiede wird durch Formel 4 geprüft. $\bar{d}$ ist der Mittelwert der Differenz zwischen zwei Zeitpunkten. In den t-Tabellen sind für jeden Freiheitsgrad (n-1) entsprechende Irrtumswahrscheinlichkeiten (p) als Tabellenwert angegeben.

Ist ein errechneter t-Wert größer als der abgelesene Grenzwert bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,01$ oder $p \leq 0,05$, dann kann die Nullhypothese (d.h. kein Unterschied) mit der entsprechenden Irrtumswahrscheinlichkeit zurückgewiesen werden. Ist dagegen ein errechneter t-Wert kleiner, so muß die Nullhypothese beibehalten werden, d.h. es kann kein statistisch gesicherter Unterschied nachgewiesen werden.

E. Ergebnisse

Die in den eigenen Untersuchungen ermittelten Ergebnisse zu den einzelnen Zeitpunkten der Messung sind durch Mittelwerte und Standardabweichungen in Tabelle 2 wiedergegeben. Die Abbildungen 2 - 11 zeigen die Verläufe der Mittelwerte der einzelnen Parameter während des untersuchten Zeitraumes. Angegeben sind hier ebenfalls die dazugehörigen Standardabweichungen.

Meßwerte, die zum Ausgangswert einen Unterschied aufweisen und bei 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit als statistisch auffällige Unterschiede nachgewiesen werden konnten, sind durch einfache Schraffur gekennzeichnet. Meßwerte, die im Vergleich zum Ausgangswert einen statistisch signifikanten Unterschied (Irrtumswahrscheinlichkeit 1 %) zeigten, sind in den Abbildungen durch doppelte Schraffur hervorgehoben.

Tabelle 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Meßgrößen.

Meßgrößen	Zeitpunkte der Messung							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Hkt (%)	43,9 $\pm$ 2,3	40,0 $\pm$ 3,7	38,5 $\pm$ 4,0	37,4 $\pm$ 7,0	37,9 $\pm$ 2,9	38,8 $\pm$ 2,7	39,8 $\pm$ 3,4	39,5 $\pm$ 3,1
Hb (g %)	16,46 $\pm$ 1,10	15,40 $\pm$ 1,10	14,82 $\pm$ 1,50	14,52 $\pm$ 2,40	14,47 $\pm$ 1,00	14,9 $\pm$ 0,80	15,44 $\pm$ 0,90	15,20 $\pm$ 0,90
Ery-Zahl ($10^6/\mu\text{l}$)	4,94 $\pm$ 0,50	4,70 $\pm$ 0,50	4,42 $\pm$ 0,60	4,35 $\pm$ 0,80	4,36 $\pm$ 0,50	4,58 $\pm$ 0,50	4,66 $\pm$ 0,60	4,57 $\pm$ 0,60
Plasma-K (mVal/L)	3,91 $\pm$ 0,20	4,14 $\pm$ 0,40	4,27 $\pm$ 0,40	4,32 $\pm$ 0,40	4,45 $\pm$ 0,40	4,48 $\pm$ 0,50	4,48 $\pm$ 0,50	4,38 $\pm$ 0,50
Ery-K (mVal/L)	82,3 $\pm$ 9,5	84,9 $\pm$ 20,6	76,2 $\pm$ 11,8	84,2 $\pm$ 19,6	70,0 $\pm$ 18,2	74,0 $\pm$ 11,8	71,2 $\pm$ 12,0	71,2 $\pm$ 12,1
MCV (μ^3)	86,8 $\pm$ 9,5	86,5 $\pm$ 10,0	88,1 $\pm$ 8,9	85,1 $\pm$ 8,2	86,2 $\pm$ 7,3	85,3 $\pm$ 7,8	86,1 $\pm$ 9,4	87,3 $\pm$ 10,0
MCHC (%)	37,5 $\pm$ 2,7	38,6 $\pm$ 2,7	38,5 $\pm$ 2,4	38,9 $\pm$ 2,0	38,3 $\pm$ 2,6	38,0 $\pm$ 2,5	39,2 $\pm$ 2,0	38,6 $\pm$ 2,1
Blutvolumen (L)	5,20 $\pm$ 0,43					5,71 $\pm$ 0,64		4,64 $\pm$ 0,64
Plasmavolumen (L)	2,92 $\pm$ 0,31					3,62 $\pm$ 0,48		2,87 $\pm$ 0,45
Ery-Volumen (L)	2,28 $\pm$ 0,19					2,20 $\pm$ 0,30		1,90 $\pm$ 0,26

Die Werte, die bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% statistisch auffällige Unterschiede gegenüber dem Ausgangswert aufweisen, sind einfach unterstrichen; die Werte, die bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% signifikante Unterschiede gegenüber dem Ausgangswert aufweisen, sind doppelt unterstrichen.

1. Blutvolumen

Das mit Cr^{51} markierten Erythrozyten gemessene Blutvolumen (BV_1) betrug zum ZdM 1 im Mittel $5\,200 \pm 430$ ml. Dagegen fanden wir nach Ende der Infusion zwei unterschiedliche Werte für das zirkulierende Blutvolumen in Abhängigkeit von der angewandten Methode. Der mit der Methode nach Kuni, d.h. die 5 Minuten nach Ende der Infusion der Testlösung entnommene Blutprobe diente als Postmix der ersten Blutvolumenbestimmung, gefundene Wert für das zirkulierende Blutvolumen (BV_2) betrug $5\,710 \pm 640$ ml. Der mit der neuen radioaktiven Testdosis ermittelte Wert für das zirkulierende Blutvolumen (BV_3) war $4\,640 \pm 640$ ml (siehe Tabelle 1 und Abb. 2; S.17, 33).

2. Erythrozytenvolumen

Das zum ZdM 1 berechnete Erythrozytenvolumen (Ery-V_1) betrug $2\,228 \pm 190$ ml. 5 Minuten nach Ende der Infusion lag das dem BV_2 zugehörige Erythrozytenvolumen (Ery-V_2 bei $2\,200 \pm 300$ ml und das zu dem BV_3 gehörende Erythrozytenvolumen (Ery-V_3) bei $1\,900 \pm 260$ ml (siehe Tabelle 1 und Abb. 3; S. , 34).

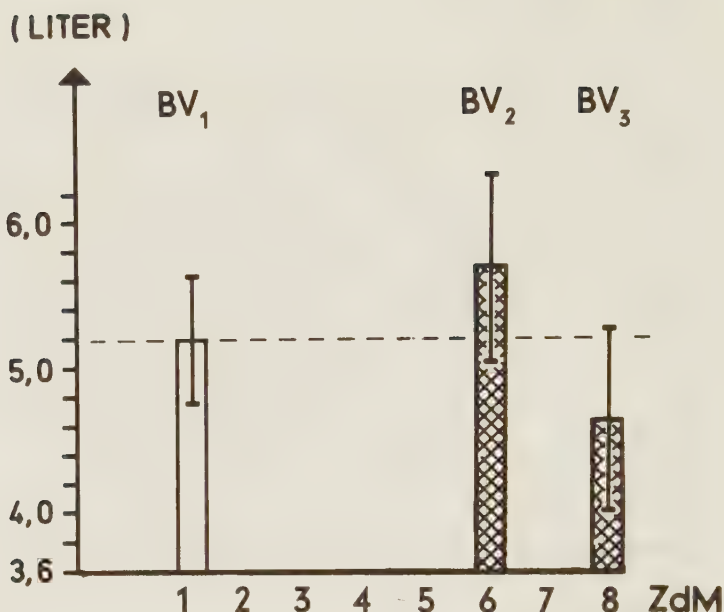


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen des Gesamtblutvolumens zu den einzelnen ZdM

BV₁ = Ausgangswert

BV₂ = Blutvolumen 5 Minuten nach Ende der Infusion

BV₃ = Blutvolumen 10 Minuten nach Ende der Infusion

Die Schraffierung der Säulen zeigt an, daß diese Werte einen statistisch signifikanten Unterschied gegenüber dem Ausgangsblutvolumen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % aufweisen.

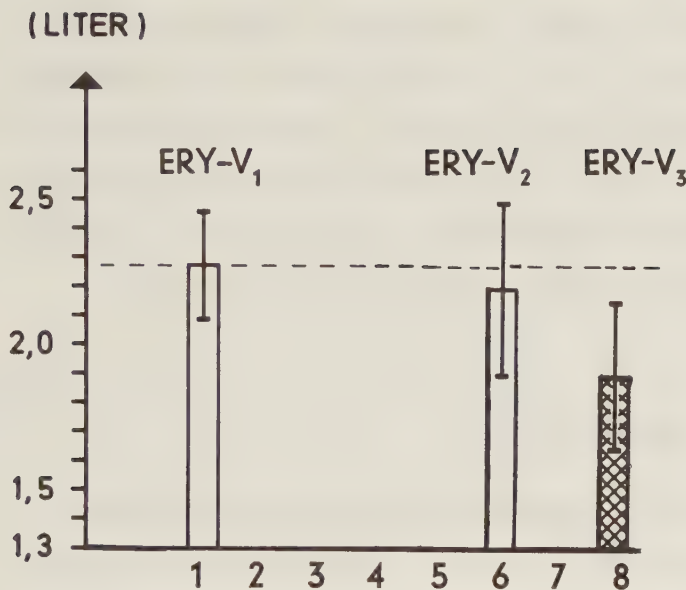


Abb. 3: Mittelwerte und Standardabweichungen des Erythrozytenvolumens zu den einzelnen ZdM

Ery-V₁ = Ausgangswert

Ery-V₂ = Erythrozytenvolumen 5 Minuten nach Ende der Infusion

Ery-V₃ = Erythrozytenvolumen 20 Minuten nach Ende der Infusion

Die Schraffierung der Säulen zeigt an, daß diese Werte einen statistisch signifikanten Unterschied gegenüber dem Ausgangserythrozytenvolumen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % aufweisen,

3. Plasmavolumen

Das zu dem ZdM 1 berechnete Plasmavolumen (PV_1) betrug $2\,920 \pm 310$ ml. 5 Minuten nach Ende der Infusion lag das dem BV_2 zugehörige Plasmavolumen (PV_2) bei $3\,620 \pm 480$ ml und das zu dem BV_3 gehörende Plasmavolumen (PV_3) bei $2\,870 \pm 450$ ml (siehe Tabelle 1 und Abb. 4; S. 17, 36).

4. Haematokritwert

Der Haematokritwert betrug zum ZdM 1 $43,9 \pm 2,3$ %, und nach einer statistisch signifikanten Abnahme mit anschließendem Wiederanstieg betrug er 5 Minuten nach Ende der Infusion $38,8 \pm 2,7$ %. Der Unterschied zwischen diesem Wert und dem Ausgangswert war statistisch signifikant. 15 Minuten nach Ende der Infusion, d.h. zum Zeitpunkt der Blutentnahme für die Postmixprobe der zweiten Blutvolumenbestimmung war ein Wert von $39,5 \pm 3,1$ % mit einem statistisch auffälligen Unterschied gegenüber dem Ausgangswert gefunden worden (siehe Tabelle 2 und Abb. 5; S. 31, 37).

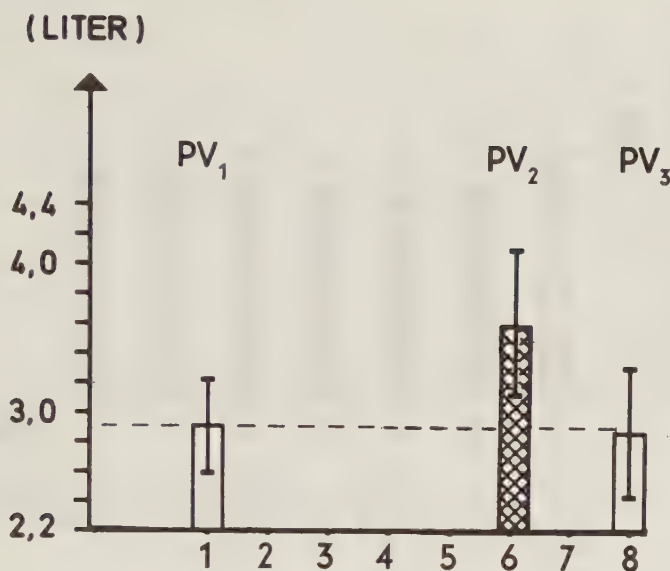


Abb. 4: Mittelwerte und Standardabweichungen des Plasmavolumens zu den einzelnen ZdM

PV₁ = Ausgangsplasmavolumen

PV₂ = Plasmavolumen 5 Minuten nach Ende der Infusion

PV₃ = Plasmavolumen 10 Minuten nach Ende der Infusion

Die Schraffierung der Säulen zeigt an, daß diese Werte einen statistisch signifikanten Unterschied gegenüber dem Ausgangsplasmavolumen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % aufweisen.

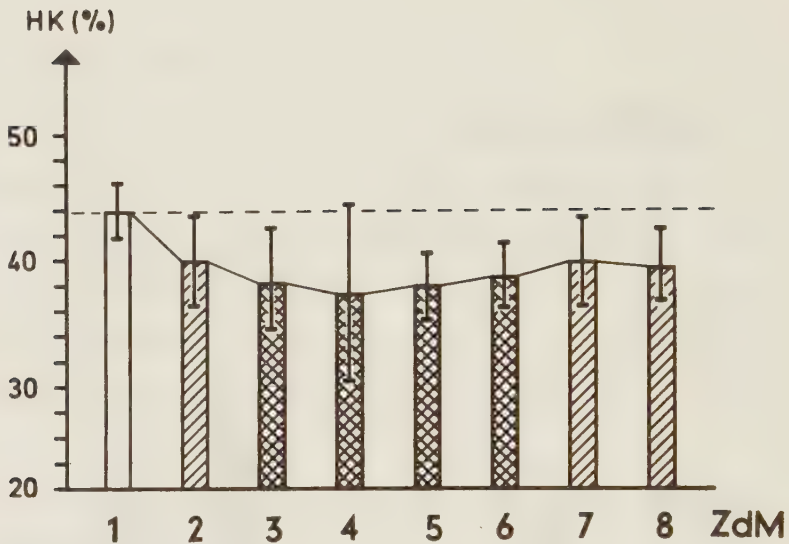


Abb. 5: Mittelwerte und Standardabweichungen der Haematokritwerte vor, während und nach der Infusion der Testlösung

Die schräg schraffierten Säulen geben Werte an, die eine bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % auffällige Änderung gegenüber dem Ausgangswert aufweisen. Die doppelt schraffierten Säulen geben Werte an, die gegenüber dem Ausgangswert statistisch signifikante Unterschiede bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % aufweisen. Die leeren Säulen zeigen Werte an, die gegenüber dem Ausgangswert keine statistisch gesicherten Unterschiede aufweisen.

5. Haemoglobinkonzentration

Zum ZdM 1 betrug die Haemoglobinkonzentration $16,46 \pm 1,1$ g% und erreichte zu dem ZdM 5 Minuten nach der Infusion einen statistisch nachweisbaren Abfall auf $14,91 \pm 0,8$ g%. 10 Minuten später, d.h. zum Zeitpunkt der Abnahme der Postmixprobe für die zweite Blutvolumenbestimmung lag der Hb-Wert bei $15,2 \pm 0,9$ g%. Der Unterschied dieses letzten Wertes gegenüber dem Ausgangswert als auch gegenüber dem Wert 5 Minuten nach Ende der Infusion war statistisch nicht nachweisbar (siehe Tabelle 2 und Abb. 6; S. 31, 39).

6. Erythrozytenzahl

Die Zahl der Erythrozyten betrug zum ZdM 1 $4,94 \pm 0,5$ Millionen μ l. Während der Infusion der Testlösung nahm sie signifikant ab. 5 Minuten nach Ende der Infusion betrug sie $4,58 \pm 0,5$ Millionen μ l, und 15 Minuten nach Ende der Infusion $4,57 \pm 0,6$ Millionen μ l. Zu den Zeitpunkten nach Ende der Infusion war ein statistisch gesicherter Unterschied gegenüber dem Ausgangswert nicht mehr nachweisbar (siehe Tabelle 2 und Abb. 7; S. 31, 40).

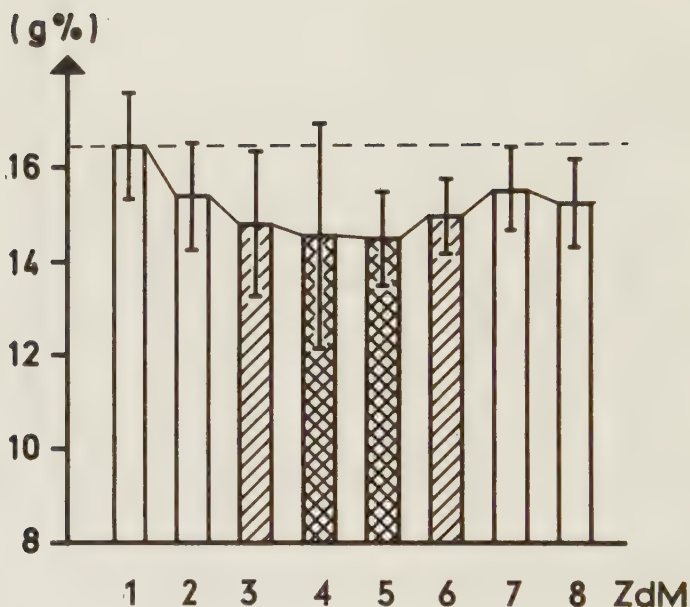


Abb. 6: Mittelwerte und Standardabweichungen der Haemoglobinkonzentration vor, während und nach der Infusion der Testlösung

Die schrägschraffierten Säulen geben Werte an, die eine bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % statistisch auffällige Änderung gegenüber dem Ausgangswert aufweisen. Die doppelt schraffierten Säulen geben Werte an, die gegenüber dem Ausgangswert statistisch signifikante Unterschiede bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % aufweisen. Die leeren Säulen zeigen Werte an, die gegenüber dem Ausgangswert keinen statistisch gesicherten Unterschied aufweisen.

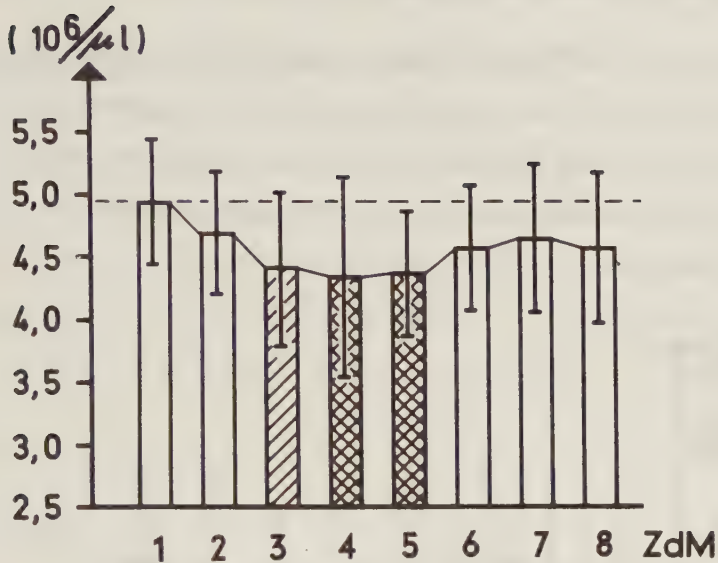


Abb. 7: Mittelwerte und Standardabweichungen der Erythrozytenzahl vor, während und nach der Infusion der Testlösung

Die schräg schraffierten Säulen geben Werte an, die bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % eine statistisch auffällige Änderung gegenüber dem Ausgangswert aufweisen. Die doppelt schraffierten Säulen geben Werte an, die gegenüber dem Ausgangswert statistisch signifikante Unterschiede bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % aufweisen. Die leeren Säulen zeigen Werte an, die gegenüber dem Ausgangswert keine statistisch gesicherten Unterschiede aufweisen.

7. Mittleres Einzelerythrozytenvolumen

Das mittlere Einzelerythrozytenvolumen betrug zum ZdM 1 $86,8 \pm 9,5 \mu^3$. Es trat keine statistisch auffällige oder signifikante Änderung während und nach der Infusion der Testlösung gegenüber dem Ausgangswert auf (siehe Tabelle 2 und Abb. 8; S. 31, 41).

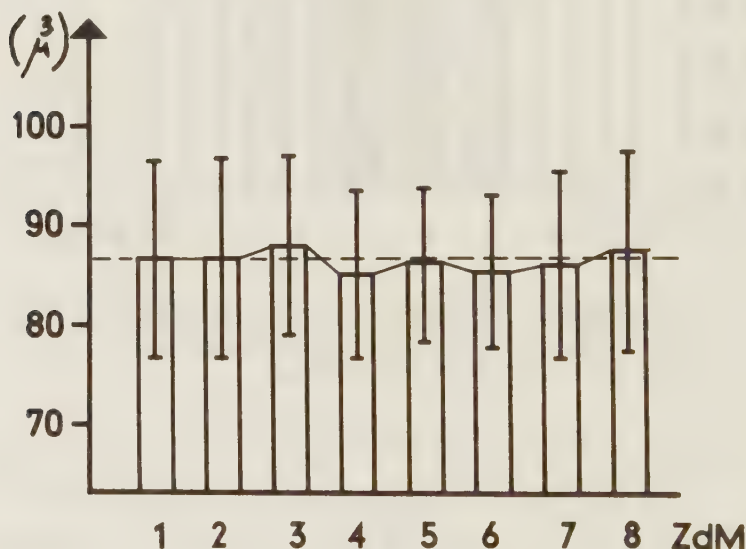


Abb. 8: Mittelwerte und Standardabweichungen des mittleren Einzelerythrozytenvolumens vor, während und nach der Infusion der Testlösung

Die leeren Säulen zeigen an, daß gegenüber dem Ausgangswert keine statistisch gesicherten Unterschiede auftreten.

8. Mittlere corpusculäre Haemoglobinkonzentration

Die MCHC betrug im Durchschnitt $37,5 \pm 2,7 \%$. Sie zeigte während der Infusion keine statistisch gesicherte Zu- oder Abnahme. 5 Minuten nach Ende der Infusion betrug sie $38,0 \pm 2,5 \%$ und 15 Minuten nach Ende der Infusion $38,6 \pm 2,1 \%$. Diese Änderungen waren jedoch wegen der großen Streuung der Einzelwerte statistisch nicht nachweisbar.

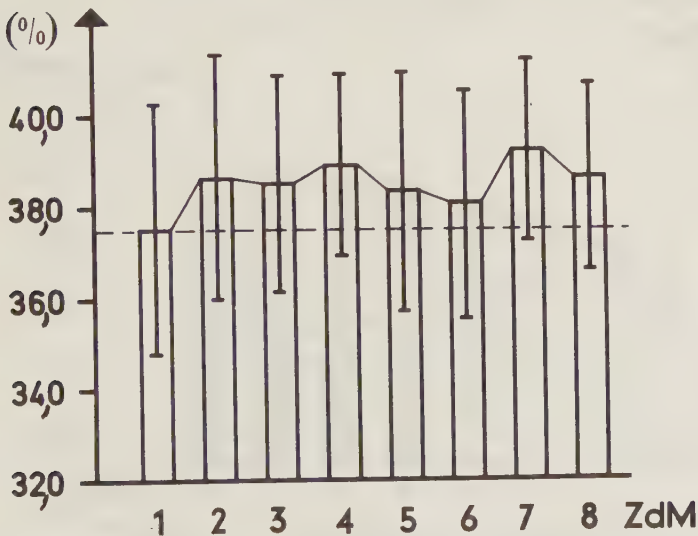


Abb. 9: Mittelwerte und Standardabweichungen der mittleren corpusculären Haemoglobinkonzentration vor, während und nach der Infusion der Testlösung

Die leeren Säulen zeigen Werte an, die gegenüber dem Ausgangswert keinen statistisch gesicherten Unterschied aufweisen.

9. Kaliumkonzentration im Serum

Die Kaliumkonzentration im Serum betrug zum ZdM 1 $3,91 \pm 0,2$ mVal/Liter. Sie nahm während der Infusion deutlich zu und erreichte 5 Minuten nach Ende der Infusion einen Wert von $4,48 \pm 0,5$ mVal/Liter. 15 Minuten nach Ende der Infusion betrug die Kaliumkonzentration $4,38 \pm 0,5$ mVal/Liter. Zu beiden der genannten Zeitpunkte waren die Änderungen gegenüber dem Ausgangswert statistisch signifikant (siehe Tabelle 2, Abb. 10; S. 31, 43).

(mVal/Liter)

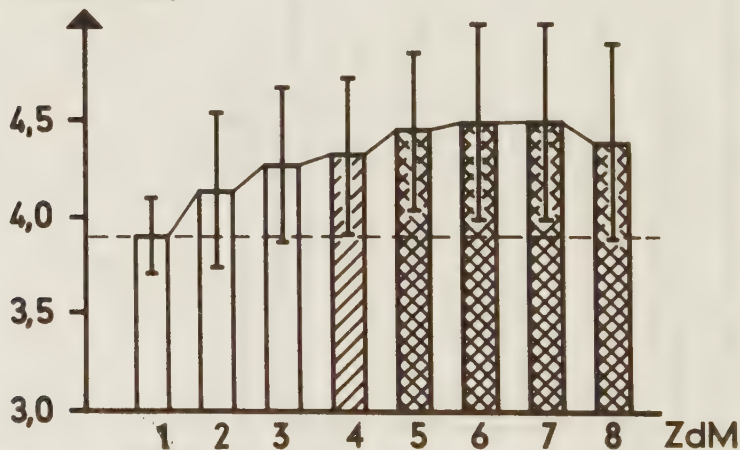


Abb. 10: Mittelwerte und Standardabweichungen der Kaliumkonzentration im Serum vor, während und nach der Infusion der Testlösung

Die schräg schraffierten Säulen geben Werte an, die eine bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % statistisch auffällige Änderung gegenüber dem Ausgangswert aufweisen. Die doppelt schraffierten Säulen geben Werte an, die gegenüber dem Ausgangswert statistisch signifikante Unterschiede bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % aufweisen. Die leeren Säulen zeigen Werte an, die gegenüber dem Ausgangswert keine statistisch gesicherten Unterschiede aufweisen.

10. Kaliumkonzentration in den Erythrozyten

Die Kaliumkonzentration in den Erythrozyten betrug $82,3 \pm 9,5$ mVal/Liter. Sie nahm gegen Ende der Infusion deutlich ab. 5 Minuten nach Ende der Infusion betrug sie $74 \pm 11,8$ mVal/Liter und 15 Minuten nach Ende der Infusion $71,2 \pm 12,1$ mVal/Liter. Diese Änderungen waren jedoch wegen der großen Streuung der Einzelwerte statistisch nicht nachweisbar (siehe Tabelle 2 und Abb. 11; S.31, 44).

(mVal/Liter)

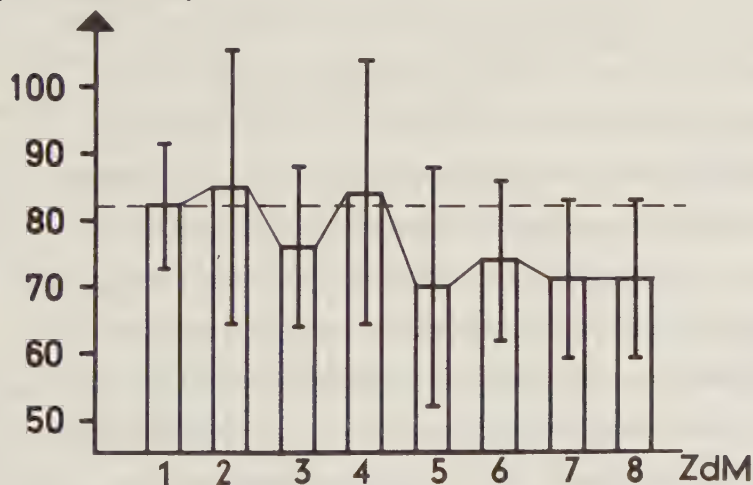


Abb. 11: Mittelwerte und Standardabweichungen der Kaliumkonzentration in den Erythrozyten vor, während und nach der Infusion der Testlösung

Die leeren Säulen zeigen Werte an, die gegenüber dem Ausgangswert keine statistisch gesicherten Unterschiede aufweisen.

IV. Diskussion

Aufgrund eigener Untersuchungen ist festzustellen, daß das 5 Minuten nach Ende der Testlösung nach der Methode Kuni gemessene Blutvolumen gegenüber dem Ausgangswert eine Volumenzunahme von 0,51 Liter aufweist. Schmidt hat nach der Methode von Kuni et al (40) nach Ende der Infusion einer 40 %igen Sorbitlösung (Tutofusin S 40) ebenfalls eine Volumenzunahme von 1 Liter gefunden.

Es war in unseren Untersuchungen jedoch ebenfalls festzustellen, daß bei der Wiederholung der gesamten Blutvolumenbestimmung, d.h. bei erneuter Verabreichung einer radioaktiven Dosis das zirkulierende Blutvolumen gegenüber dem Ausgangswert um 560 ml im Mittel niedriger gemessen wurde. Obwohl es nicht zu übersehen ist, daß bei der Wiederholung der gesamten Blutvolumenbestimmung ein zeitlicher Unterschied wegen der abzuwartenden Mischungszeit von 10 Minuten zwischen dem Zeitpunkt der Messung für die zweite Blutvolumenbestimmung (nach Methode von Kuni et al) und für die dritte Blutvolumenbestimmung (wiederholte Blutvolumenmessung) auftrat, d.h. eine Abnahme der Volumenwirkung der infundierten Testlösung

anzunehmen ist, ist es eindeutig, daß bei der zweiten Messung eine Volumenzunahme und bei der dritten Messung eine Volumenabnahme festzustellen war. Der letzte Befund entspricht den Untersuchungsergebnissen, die nach Gabe einer 40 %igen Sorbitlösung (Tutofusin S 40) unter Anwendung von markiertem Human-Serumalbumin ermittelt worden sind (30). Sucht man nach möglichen Ursachen dieser unterschiedlichen Ergebnisse, so liegt es auf der Hand zu prüfen, ob diese Unterschiede durch die von Ulmer (70) bewiesenen Fehlermöglichkeiten bei der Durchführung der Bestimmung des zirkulierenden Blutvolumens mit dem "Volemetron" hinlänglich erklärt werden können oder nicht.

Die Werte der Haematokritbestimmung weisen es eindeutig nach, daß zum Zeitpunkt der zweiten Blutvolumenbestimmung (Methode nach Kuni et al) der Haematokritwert mit 5,1 % im Mittel signifikant niedriger war als der Haematokritwert zum Zeitpunkt der Abnahme der Premixprobe, d.h. vor der Infusion der Testlösung. Dieser Unterschied zwischen dem Haematokrit der Premixprobe und dem der Postmixprobe würde entsprechend den Untersuchungsergebnissen von Ulmer bedeuten, daß in Anbetracht der Anwendung der Methode von mit Cr^{51} markierten Erythrozyten das zirkulierende Blutvolumen von dem Gerät "Volemetron" um 550 ml

zu hoch gemessen wurde. Demnach betrug das tatsächlich zirkulierende Blutvolumen nach Infusion der Testlösung 5 160 ml, d.h. daß eine rechnerisch ermittelte Volumenabnahme von 40 ml durch die Infusion der Testlösung bewirkt wurde. Bei Betrachtung der Untersuchungsergebnisse bezüglich der Haematokritwerte in der Premixprobe und Postmixprobe der dritten Blutvolumenbestimmung (wiederholte Blutvolumenbestimmung) kann nun festgestellt werden, daß der Haematokritwert in der Postmixprobe um 0,9 % höher war als in der Premixprobe. Dies würde entsprechend den Untersuchungsergebnissen von Ulmer bei der Anwendung von mit Cr^{51} markierten Erythrozyten bedeuten, daß das "Volemetron" das zirkulierende Blutvolumen um etwa 75 ml zu niedrig anzeigte, sodaß rein rechnerisch das tatsächliche Blutvolumen bei der dritten Messung mit 4 715 ml angegeben werden kann.

Nach entsprechenden Korrekturen der gemessenen Blutvolumenwerte verbleibt also ein Unterschied zwischen den beiden Werten von 445 ml, der wahrscheinlich dadurch erklärt werden kann, daß die dritte Blutvolumenmessung 10 minuten später als die zweite nach Ende der Infusion vorgenommen wurde. Beide Untersuchungen zeigen jedoch im Prinzip eine Abnahme und keine Zunahme des zirkulierenden Blutvolumens nach Ende der Infusion der Testlösung an.

Betrachtet man die Haemoglobinkonzentration im Verlauf der gesamten Untersuchung, so ist festzustellen, daß eine signifikante Abnahme der Haemoglobinkonzentration lediglich während der Infusion der Testlösung zu registrieren war. Zum Zeitpunkt der zweiten Blutvolumenbestimmung zeigte die Haemoglobinkonzentration gegenüber dem Ausgangswert nur noch einen statistisch auffälligen Unterschied, und zum Zeitpunkt der dritten Blutvolumenbestimmung lag die Haemoglobinkonzentration, zwar statistisch nicht nachweisbar, leicht über dem Ausgangswert. Die absoluten Werte während der Infusion lassen es vermuten, daß auch dort nur eine leichte Verdünnung im intravasalen Raum stattfand und daß ziemlich früh, d.h. bereits zum Zeitpunkt der dritten Blutvolumenbestimmung, die Entwicklung eher in Richtung Haemokonzentration ging. Dieser Verlauf unterstützt die Annahme, daß der Unterschied zwischen den Meßwerten der zweiten und dritten Blutvolumenbestimmung durchaus einer echten Abnahme des zirkulierenden Blutvolumens entsprechen kann.

Die Meßwerte des mittleren Einzelerythrozytenvolumens zeigten während der gesamten Dauer der Versuche keine nennenswerten Änderungen gegenüber dem Ausgangswert an. Dies ist zweifelsohne dadurch zu erklären, daß die relativ subtilen Änderungen der

Größe des einzelnen Erythrozyten durch den durch die Infusion erzeugten osmotischen Gradienten zwischen intra- und extracellulären Compartementen im intravasalen Raum wegen der Fehlerbreite insbesondere der Zählung der Erythrozyten, aber auch den der Haematokritbestimmung, in diesen Versuchen nicht nachgewiesen werden konnte.

Obwohl die mittlere corpusculäre Haemoglobinkonzentration während der Infusion der Testlösung leicht zunahm, konnte bei dieser Meßgröße ebenfalls kein statistisch nachweisbarer Unterschied gegenüber dem Ausgangswert ermittelt werden, eine Tatsache, die vermutlich ebenfalls durch die Fehlerbreite der Bestimmungsmethoden (HKT, Hb), die in die Berechnungsformeln einfließen, zu erklären ist. Man muß insbesondere bedenken, daß sowohl bei der Berechnung des mittleren Einzelerythrozytenvolumens als auch bei der mittleren corpusculären Haemoglobinkonzentration die bestimmenden Parameter durch eine Blutverdünnung gleichgerichtete Änderungen jedoch unterschiedlicher Stärke erfahren können. Diese Annahme kann noch dadurch belegt werden, daß die Einzelkomponenten für die Berechnung dieser Werte (wie Haematokritwert, Hb-Konzentration und Ery-Zahl) während der Infusion gegenüber dem Ausgangswert signifikant abnahmen.

Fragt man nach den Ursachen der ausgebliebenen Volumenzunahme im intravasalen Raum nach der Infusion der Testlösung, d.h. nach der Beladung des intravasalen Raumes mit einer relativ großen Menge von osmotisch wirksamen Substanzen, so können insbesondere drei Faktoren für die Klärung dieser Befunde herangezogen werden. Es kann angenommen werden, daß während der Infusionszeit von 20 Minuten eine große Menge der osmotisch wirksamen Substanz die Blutbahn verlassen hat, und zwar in Richtung Interstitium sowie durch die Niere. Eine ganze Reihe von Untersuchungsergebnissen, die in der Literatur zu finden sind, belegen, daß Sorbit die Blutbahn sehr schnell verläßt und sich im gesamten extracellulären Raum verteilt (7, 8, 10, 21, 23, 60, 61, 63). Ferner ist es aus den Literaturangaben hinreichend bekannt, daß durch die Infusion von 250 ml 40 %igem Sorbit eine sehr starke Diurese auftritt, die dazu führt, daß etwa 600 ml Wasser im Überschuß ausgeschieden werden, wobei ebenfalls etwa 80 mVal Na^+ verloren gehen (29). Dies bedeutet zweifelsohne einen Verlust an extracellulärer Flüssigkeit, der immer mit einer Einschränkung des zirkulierenden Plasmavolumens verbunden ist.

Die dritte Möglichkeit zur Klärung der ausgebliebenen Volumenzunahme im intravasalen Raum ist durch

eine intravasale Flüssigkeitsverschiebung, d.h. das Ausströmen von Erythrozytenwasser in den hyperosmolaren Plasmaraum gegeben.

Wir haben in unseren Untersuchungen die Kaliumkonzentration sowohl im Plasma als auch im Erythrozyten bestimmt. Diese Untersuchungsergebnisse zeigen eindeutig, daß die Kaliumkonzentration im Plasma bereits gegen Ende der Infusion der Testlösung statistisch auffällig zunahm und sowohl zum Zeitpunkt der zweiten als auch der dritten Blutvolumenbestimmung um etwa 0,6 mVal/Liter über dem Ausgangswert lag. Ebenso war eine starke Abnahme der Kaliumkonzentration im Erythrozyten zu beobachten, wobei die Signifikanz der Änderungen gegenüber dem Ausgangswert statistisch nicht nachgewiesen werden konnten, was in Anbetracht des Berechnungsmodus nicht verwunderlich ist. Diese Befunde entsprechen diesbezüglichen Literaturangaben (11, 29, 44, 47) und beweisen, daß durch die Infusion der Testlösung eine Umshiftung des Volumens im intravasalen Raum stattfand. Diese Tatsache trägt ganz wesentlich zum Verständnis über die Wirkungsmechanik des infundierten kristalloiden Osmotherapeutikums bei.

Untersucht man die experimentellen Daten der Schmidt'schen Arbeiten (58), so stellt man fest, daß die Hae-

matokritkonzentration zum Zeitpunkt der Abnahme der Postmixprobe für die zweite Blutvolumenbestimmung um 2,7 % niedriger lag als in der zugehörigen Premixprobe. Entsprechend den Ulmer'schen Untersuchungen würde dies in Anbetracht des angegebenen Mittelwertes von 5,6 Litern Gesamtblutvolumen eine Fehlmessung von etwa 300 ml bedeuten. In der Mitteilung von Ahnefeld und Halmagyi (30) waren zum Zeitpunkt der Abnahme des Postmixblutes keine Haematokritangaben vorhanden. Wir fanden in unseren Untersuchungen eine Fehlmessung von 75 ml, die durch eine Zunahme des Haematokritwertes zwischen Premix- und Postmixprobe verursacht wurde. Da unsere Versuchsanordnung der der zitierten Untersuchung entsprach, kann angenommen werden, daß dort eine Fehlmessung der gleichen Größenordnung vorlag. Man muß jedoch bedenken, daß diese Autoren die Blutvolumenbestimmung nicht durch mit Cr^{51} markierte Erythrozyten durchgeführt haben, sondern mit J^{131} markiertes Humanalbumin verwendeten. In diesem Falle muß eine Haematokritzunahme in der Postmixprobe mit der Anzeige eines zu niedrigen Blutvolumens verbunden gewesen sein.

Berücksichtigt man in den beiden Arbeiten die möglichen Fehlmessungen, so bleibt immer noch fraglich,

wie die von Schmidt gefundene Blutvolumenzunahme zu erklären ist. Der Unterschied zwischen den beiden Untersuchungen besteht darin, daß Schmidt die intravasale Volumenwirkung der 250 ml 40 %iger Sorbitlösung an craniotomierten Patienten untersuchte, d.h. in einem Zustand, wo die Diurese, die offensichtlich einen wesentlichen Faktor beim Ausgleich der zu erwartenden Volumenzunahme unter Infusion hochprozentiger kristalloider Lösungen darstellt, gehemmt ist. Da in dieser Hinsicht die Untersuchungen nicht reproduzierbar sind, kann mit letzter Gewißheit diese Frage nicht geklärt werden. Es bleibt lediglich die Möglichkeit offen, die lapidare Feststellung zu machen, daß diese Ergebnisse mit der Eigenart des untersuchten Patientengutes zusammenhängen.

V. Schlußfolgerungen

In unseren Untersuchungen haben wir die Versuchsanordnung von Ahnefeld und Halmagyi reproduziert, jedoch das zirkulierende Blutvolumen nicht mit J^{131} markiertem Humanalbumin sondern mit Cr^{51} markierten Erythrozyten nach Infusion von 250 ml 40 %iger Sorbitlösung gemessen. Unter Berücksichtigung der diesbezüglichen Literaturangaben konnte mit unseren Untersuchungen nachgewiesen werden, daß bei gesunden Versuchspersonen nach Schnellinfusion von 40 %iger Sorbitlösung keine Blutvolumenzunahme sondern eher eine Abnahme nachzuweisen ist. Die Methode von Kuni et al, wie sie Schmidt in seinen Arbeiten angewendet hat, führte zu falschen Untersuchungsergebnissen, die in einer Fehlmessung von etwa + 550 ml resultierten. Es besteht kein Grund zu der Annahme, daß Ahnefeld und Halmagyi aus Gründen der unterschiedlichen Haematokritkonzentrationen in der Pre- und Postmixprobe fälschlicherweise ein zu niedriges Blutvolumen gemessen haben.

Ferner konnte nachgewiesen werden, daß zu der Erklärung des Ausbleibens der Zunahme des zirkulierenden Blutvolumens auch eine Flüssigkeitsshiftung zwischen extracellulärem und intracellulärem Raum im intravasalen Raum herangezogen werden muß.

Es kann lediglich vermutet werden, daß die starke Volumenzunahme, die Schmidt bei seinem Patientengut auf Infusion von 250 ml 40 %iger Sorbitlösung fand und die mit methodischen Fehlern auf Anhieb nicht zu erklären ist, mit der eingeschränkten Nierentätigkeit in der postoperativen Phase in Zusammenhang stand.

Unsere Untersuchungsergebnisse haben gezeigt, daß die Osmotherapie - eine notwendige wertvolle therapeutische Maßnahme - bei uneingeschränkter Nierenfunktion angewendet werden kann. Eine Gefahr der starken Zunahme des zirkulierenden Blutvolumens besteht nämlich nicht.

VI. Zusammenfassung

Aufgrund der Literaturstudien wurden große Differenzen zwischen den Angaben bezüglich der intravasalen Volumenwirkung des klinisch bedeutsamen Osmotherapeutikums 40 %ige Sorbitlösung gefunden. Da die Gefahr einer starken Zunahme des intravasalen Volumens bei der Anwendung von Osmotherapeutika bei Alterspatienten und herzkranken Patienten von großer klinischer Bedeutung ist, haben wir Untersuchungen durchgeführt, um die Frage zu klären, inwieweit die differierenden Untersuchungsergebnisse auf eventuelle methodische Fehler zurückgeführt werden können.

Unsere Untersuchungen wurden an 10 gesunden Versuchspersonen bei Gabe einer 40 %igen Sorbitlösung - innerhalb von 20 Minuten infundiert - durchgeführt. Die Blutvolumenbestimmung nahmen wir mit Cr^{51} markierten Erythrozyten vor, wobei die Messungen nach der Infusion der Testlösung einerseits nach der Methode von Kuni et al, andererseits durch die wiederholte Gabe der radioaktiven Testdosis durchgeführt wurden. Als weitere Bestimmungen wurden der Haematokritwert, die Haemoglobinkonzentration, die Erythrozytenzahl und die Kaliumkonzentration im Serum

und Vollblut vorgenommen sowie die Höhe der Kaliumkonzentration im Erythrozyten, die mittlere corpusculäre Haemoglobinkonzentration und das mittlere Einzelerythrozytenvolumen berechnet.

Wir fanden in unseren Untersuchungen eine Zunahme des zirkulierenden Blutvolumens nach Ende der Infusion der Testlösung mit der Messanordnung von Kunitz et al, die sich jedoch nach Korrektur unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Haematokritwerte in Premix- und Postmixprobe als eine tatsächliche Volumenabnahme erwies.

Das Verhalten der bestimmten und errechneten Konzentrationswerte im Blut wies ebenfalls darauf hin, daß sowohl während als auch nach der Infusion keine Zunahme des zirkulierenden Blutvolumens stattfand.

Die kritische Betrachtung der Untersuchungsergebnisse der Literatur führte zu der Annahme, daß bei bestehenden Störungen der Diuresetätigkeit der Niere eine intravasale Volumenzunahme durch Infusion von Osmotherapeutika vorhanden sein kann.

Abschließend konnte die für die klinische Behandlung bedeutende Tatsache festgestellt werden, daß

bei der Anwendung von hochprozentigen kristalloiden Lösungen - die bei vielen Patienten lebensrettend sein könne - in klinisch üblicher Dosierung eine Überfüllung des Kreislaufs bei normaler Diureseleistung der Niere nicht zu erwarten ist.

VII. Literaturverzeichnis

1. Adcock, L.H., Gray, C.H.: The metabolism of sorbitol in the human subject. *Biochem. J.* 65, 554-560 (1957).
2. Alexander, S., Eaton, J.C., Freedman, H.J.: Some experimental observations on the action of intravenous hypertonic urea in dogs, with particular reference to plasma volume and tissue urea changes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 24, 148-150 (1961).
3. Annegers, H.J., Wakefield, H.: Electrolyte, urea, and water movements across canine intestinal mucosa. *Amer. J. Physiol.* 203, 563-566 (1962).
4. Barry, K.G., Cohen, A., Knochel, J.P., Whelana, T.J., Beisel, W.R., Vargas, C.A., LeBlanc, J.L.: Mannitol infusion II. The prevention of acute functional renal failure during resection of an aneurysm of the aorta. *New Engl. J. Med.* 264, 967-973 (1961).
5. Barry, K.G., Berman, A.R.: Mannitol infusion III. The acute effect of the intravenous infusion of mannitol on blood and plasma volume. *New Engl. J. Med.* 264, 1085-1094 (1961).
6. Bauer, K.H.: Die Behandlung der Schädelbasisbrüche. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* 196, 4888499 (1939).
7. Blatherwick, N.R., Bradshaw, P.J., Ewing, M.E., Larson, H.W., Sawyer, S.D.: The metabolism of Sorbitol. *J. Biol. Chem.* 134, 549-554 (1940).

8. Boussingault, J.: Sur la sorbite, matière sucrée analogue à la mannite, trouvée dans le jus des baies du Sorbiers des oiseleurs. J. Pharmacie Chim. 40, 36-42 (1872).
9. Braasch, D.: Normalisierung des Kreislaufes durch Infusion von 40 %iger Polyglukose nach schweren Verbrennungen beim Hund. Brun's Beiträge klin. Chir. 2, 202-207 (1966).
10. Browder, J., Bragdon, F.H.: An evaluation of sorbitol as a dehydrating agent. Amer. J. 49, 234-241 (1940).
11. Bubnoff, M., Riecker, G.: Zellosmolarität und Zellwassergehalt. Klinische und experimentelle Untersuchungen an Erythrozyten. Klin. Wschr. 38, 724-733 (1961).
12. Bühlmann, A., Scheitlin, W., Rossier, P.H.: Die Beziehung zwischen Blut und Liquor cerebrospinalis bei Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes. Schweiz. Med. Wschr. 93, 427-432 (1963).
13. Bürger, M.: Osmotherapie. Stuttgart: Wissensch. Verl. 1952.
14. Burg, M.B., Papper, S., Rosenbaum, J.D.: Factors influencing the diuretic response to ingested water. J. Lab. Clin. Med. 57, 533-545 (1961).
15. Carr, C.J., Krantz, J.C.: Metabolism of the sugar alcohols and their derivatives. Advances in Carbohydrate Chem. 1, 175-192 (1945).
16. Clasen, R., Cooke, P.M., Pandolfi, S., Carnecki, G., Bryar, G.: Hypertonic urea in experimental cerebral edema. Arch. Neurol. 12, 424-434 (1965).

17. Coleman, D.J., Buckell, M.: The effect of urea and mannitol infusions on circulatory volume. *Anaesthesia* 19, 507-510 (1964).
18. David, M., Deligné, P.: Traitement osmotique de l'œdème cérébral par une solution hypertonique injectable d'urée-mannitol. *Presse méd.* 71, 1959-1961 (1963).
19. Detmer, D.E., Zimmermann, J.M., King, T.C.: Mannitol diuresis: The relationship of plasma volume to renal blood flow. *J. Surg. Res.* 5, 552-555 (1965).
20. DiPalma, J.R.: Drill's pharmacology in medicine. New York-Toronto-Sydney-London: McGraw-Hill 1965.
21. Ellis, F.W., Krantz, J.C.: Sugar alcohols: Metabolism and toxicity studies with mannitol and sorbitol in men and animals. *J. Biol. Chem.* 141, 147-154 (1941).
22. Feher, G., Rodbard, S., Katz, L.N.: The renal response of hypertonic sucrose solution. *Surg.* 12, 705-710 (1942).
23. Felber, J.P., Renold, A.E., Zahnd, G.R.: The cooperative metabolism of glucose, fructose, galactose, and sorbitol in normal subjects and in diseased states. *Mod. Probl. Paediat.* 4, 467-489 (1959).
24. Figdor, P.P.: Bemerkungen zur Mannittherapie. *Anaesthesist* 14, 7-9 (1965).
25. Ghose, R.R., Joeke, A.M.: Treatment of severe aspirin poisoning without dialysis. *Lancet* 1964 I, 1409-1412.
26. Gilbert, R.G.B., Brindle, G.F., Galindo, A.: Anesthesia for neurosurgery. Boston: Little Brown 1966.

27. Gruber, U.F.: Blutersatz. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968.
28. Halmagyi, D.: Pathogenesis of edema due to decreased colloid osmotic pressure. Orvostud. bes. 1, 154-158 (1974).
29. Halmagyi, M.: Veränderungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes durch Osmotherapeutika. Anaesthesiologie und Wiederbelebung 46, Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1970.
30. Halmagyi, M., Ahnefeld, F.W.: Der Einfluß der Osmotherapeutica auf das Blutvolumen. In: Anaesthesie und Notfallmedizin, S. 198-204. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.
31. Hamilton, U.H.: Coma due to fat-embolism treated with hypothermic and dehydration. Lancet 1964 II, 994 - 995.
32. Hint, H.C.: Colloid osmotic effect in isolated perfused rabbit's ear. Bibl. anat. 7, 250-254 (1965).
33. Isfort, A.: Ein Beitrag zum akuten traumatischen Subduralhämatom. Chirurg. 32, 544-546 (1961).
34. Isfort, A.: Indikationen der Osmotherapie in der Neurochirurgie. In: Infusionstherapie, S. 149-155. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.
35. Jacobs, H.L., Parpart, A.K., Corson, S.A.: Osmotic properties of the erythrocytes. J. Cell. Comparat. Physiol. 9, 177-190 (1937).
36. Javid, M.: Urea, new use of an old agent. Reduction of intracranial and intraocular pressure. Surg. Clin. 38, 907-928 (1958).

37. Jelsma, L.F., McQueen, J.D.: Effect of experimental restriction on brain water. J. Neurosurg. 24, 35-40 (1967).
38. Kleinefelder, H.: Experimentelle Untersuchungen und klinische Erfahrungen mit einem neuen Diuretikum. Dtsch. Med. Wschr. 88, 1965-1702 (1963).
39. Kramer, G.: Zur medikamentösen Regulierung des Wasserhaushaltes beim Hirnödem. Med. Welt 1965, 2238-2244.
40. Kuni, H., Graul, E.H., Hundeshagen, H., Schaumlöffel, E.: Eine Methode zur Schnellmarkierung der Erythrozyten mit Chrom 51. Atompraxis 9, 377-380 (1963).
41. Kuschinsky, G., Lüllmann, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. Stuttgart: Thieme 1966.
42. Lang, K., Frey, R., Halmagyi, M.: Infusionstherapie. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.
43. Matheson, N.A., Harper, D.R., Hedley, A.J., Irvin, T.T.: Effect of low-molecular-weight dextran on postoperative renal function. Lancet 1965 I, 779-781.
44. Maude, D.L., Wesson, L.G.: Renal water reabsorption during saline and urea osmotic diuresis in the dog. Amer. J. Physiol. 205, 477-482 (1963).
45. Messmer, K.: Intestinale Faktoren im Schock: Intestinaler Kreislauf. Arch. klin. Chir. 319, 890 (1967).
46. Messmer, K., Kraemer, M.: Osmotische Beeinflussung der Leberdurchblutung. Ann. Chir. exper. 1, 51-53 (1967).

47. Moore, F.D.: Tris buffer, mannitol, and low viscous dextran. Three new solutions for old problems. Surg. Clin. 43, 577-596 (1963).
48. Moyer, C.A.: Acute temporary changes in renal function associated with major surgical procedures. Surg. 27, 198-207 (1950).
49. Mudge, G.H., Foulks, J., Gilman, A.: Effect of urea diuresis on renal excretion of electrolytes. Amer. J. Physiol. 158, 218-230 (1949) .
50. Murisasco, A., Unal, D., Jauffret, P., Belsunce, M. de: The clinical use of sorbitol 30 % solution for i.v. infusion. Aggressologie 7, 253-266 (1966)
51. Peters, G., Brunner, H.: Mannitol diuresis in hemorrhagic hypotension. Amer. J. Physiol. 204, 555-558 (1963).
52. Read, R.C., Vick, J.A.: Cholinergic-like effects of hypertonic solutions. Amer. J. Physiol. 200, 233-237 (1961).
53. Reulen, J.: Vor- und Nachteile der osmotischen Behandlung des Hirnödems. Zbl. Neurochir. 26, 232-249 (1965).
54. Roesner, J.: "Rheomacrodex 10 % mit Sorbit 20 %" beim akuten Hirn- und Rückenmarködem. Med. Klin. 62, 752-755 (1967).
55. Salvo, H.A., Corner, M.: Induced drinking in dogs: Comparative effects of hypertonic sodium-chlorid and sorbitol. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 112, 21-24 (1963).
56. Scharfetter, G., Hunziker, A., Bühlmann, A.: Zur Osmotherapie der intrakraniellen Drucksteigerung. Schweiz. Med. Wschr. 90, 342-345 (1960).

57. Schmidt, K., Bökenkamp, H.: Zur Änderung der Sauerstofftransportkapazität nach Osmo- und Onkotherapie. *Anaesthesist* 16, 333-337 (1967).
58. Schmidt, K., Schmalz, H.: Zur Blutvolumenveränderung nach Osmo-Onko-Therapie. *Anaesthesist* 16, 201-204 (1967).
59. Schmidt, K.: Methodische Fehler bei der Blutvolumenbestimmung nach Gabe von Osmotherapeutica, Plasmaexpandern und Plasmaersatzmitteln. *Anaesthesist* 19, 9, 345-347 (1970).
60. Schramm, G.: Sorbit in der Medizin. Wissenschaftliche Berichte E. Merck Darmstadt 1963.
61. Schwartz, H.G., Elman, R.: Effect of sorbitol and sucrose on cerebrospinal fluid pressure and urine output. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 39, 505-508 (1938).
62. Seeberg, V.P., Whitney, B., Goldman, D.: Blood sugar levels and urinary excretion of intravenously infused glucose, galactose, and sorbitol. *J. Amers. Pharm. Ass.* 43, 592-596 (1954).
63. Seeberg, V.P., McQuarrie, E.B., Secor, Ch.C.: Metabolism of intravenously-infused sorbitol. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 89, 303-305 (1955).
64. Steinmetz, P.R., Bank, N.: Effects of acute increases in the excretion of solute and water on renal-acid excretion in man. *J. Clin. Invest.* 42, 1142 bis 1146 (1964).
65. Stuhlfauth, K., Mehnert, H., Pette, C.: Das Verhalten des Glukose-, Fruktose- und Sorbitstoffwechsels bei leberkranken und lebergesunden Patienten vor, während und nach intravenöser Infusion von Sorbit. *Med. Welt* 11, 1367-1370 (1960).

66. Thannhauser, S.J., Meyer, K.H.: Sorbit als Kohlenhydratersatz für die Diabeteskranken. Münch. Med. Wschr. 76, 356-360 (1929).
67. Todd, W.R., Myers, J., West, E.S.: On the metabolism of sorbitol and mannitol. J. Biol. Chem. 127, 274-282 (1939).
68. Tönnis, W., Frowein, R.A.: Wandel in der Behandlung schwerer Kopfverletzungen. Med. Klin. 58, 289-293 (1963).
69. Touster, O., Shaw, D.R.D.: Biochemistry of the acyclic polyols. Physiol. Rev. 42, 181-255 (1962).
70. Ulmer, H.V., Böning, D.: Accuracy and Sources of Error in Determining the Blood Volume with the "Volemetron". Anaesthesist 8, 277-282 (1971).
71. Velden, v.d. R.: Die stochamale und intravenöse Behandlung innerer Blutungen mit Kochsalz. Dtsch. Med. Wschr. 5, 197-200 (1909).
72. Welt, L.G.: Clinical disorders of hydration and acid-base equilibriums. Boston-Toronto: Little Brown 1955.
73. Whiteman, P.: Osmolar and electrolyte changes in haemorrhagic shock. Hypertonic solutions in the prevention of tissue damage. Lancet 1963 I, 521 bis 526.
74. Wick, A.N., Almen, M.C., Joseph, L.: The metabolism of sorbitol. J. Amer. Ass. 40, 542-544 (1951).
75. Wick, A.N., Almen, M.C., Joseph, L.: The metabolism of sorbitol dehydrogenase. Biochem. J. 49, 542-544 (1951).

76. Wick, A.N., Drury, D.R.: Actions of insulin on the permeability of cells to sorbitol. Amer J. Physiol. 166, 421-423 (1951).
77. Williams, J.A., Fine, J.: Measurements of blood volume with a new apparatus. New Engl. J. Med. 264, 842-847 (1961).

Lebenslauf

Am 9. März 1942 wurde ich als Tochter des Chemikers Dr. phil.nat. Erich Roßbach und seiner Frau Eva geb. Fügner in Dessau (Anh.) geboren. Nach bestandenem Abitur an der Oberschule in Halle (Saale) im März 1959 und Wiederholung des Abiturs zum Zwecke der Anerkennung für die Bundesrepublik in Berlin-Tempelhof im Oktober 1961 begann ich mein Medizinstudium zum Sommersemester 1962 an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, das ich mit dem Staatsexamen am 27.6.1968 abschloß. Nach Ableistung der Medizinalassistentenzeit erhielt ich am 20.5.1970 die Approbation als Arzt und am 20.6.1974 die Anerkennung als Facharzt für Anaesthesie.

Am 27.12.1962 schloß ich die Ehe mit Dieter Thomas Hauf, der am 17.1.1974 verstorben ist. Aus dieser Ehe habe ich eine Tochter Alexandra Hauf.

